doi 10.3969/j.issn.1674-4500.2016.02.32


综述

# 霉酚酸酯治疗糖尿病肾病的研究进展

杨 花[1],王妍春[1,2]
[1]广东药科大学,广东 广州 510006;[2]中国人民解放军广州军区广州总医院,广东 广州 510010

**摘要:** 糖尿病肾病是糖尿病代谢异常引起的肾脏疾病,是全身微血管病的一部分,也是许多发展中国家终末期肾病的常见病因。近些年来,伴随着各项医疗技术的发展,有效控制了许多疾病,但是糖尿病肾病这种疾病仍旧尚未得到有效治疗,与其相关的发病率和死亡率有逐年上升的趋势。目前,相关研究发现,新型免疫抑制剂霉酚酸酯对糖尿病肾病具有一定的治疗作用。本文就新型免疫抑制剂霉酚酸酯对糖尿病肾病治疗的研究进展作一综述。
**关键词:** 糖尿病肾病;霉酚酸酯;免疫抑制剂;研究进展

## The progress in research of mycophenolate mofetil in treatment of diabetic kidney disease

*YANG Hua[1], WANG Yanchun[1,2]*
*[1]Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; [2]Guangzhou General Hospital of Guangzhou Military Command, Guangzhou 510010, China*

**Abstract:** Diabetic kidney disease(DKD)is a kidney disease caused by metabolic abnormalities, with is a part of systemic microangiopathy, and also the common causes for end stage renal disease(ESRD) in many developing countries. With the develop-ment of medical treatment technique, lots of diseases have been controlled effectively in recent years. However, no effective therapy modes have been created to DKD, which keeps unimproved death rate and increased attack rate year by year. At present, the curative effect of Mycophenolate mofetil(MMF), a new type of immunosuppressant, on DKD has been reported by researchers. This paper reviews the progress in research of MMF in treatment of Diabetic kidney disease.
**Key words:** diabetic kidney disease; mycophenolate mofetil; immunosuppressant; research progress



随着许多发展中国家人民生活水平的全面提高、人口的老龄化和生活方式的改变,糖尿病的患病率在全球正逐年增加,糖尿病肾病的发病率也日趋增高,正成为发展中国家终末期肾病的主要病因之一。研究表明,随着全球糖尿病肾病发病率及其治疗所需费用的不断增长,预计十年后,全世界治疗糖尿病的费用将达380百万美元[1]。因此研究和探讨糖尿病肾病的发病机制,寻找有效的诊断和防治措施,具有跨时代的意义。

目前糖尿病肾病确切的发病机制并不完全清楚。以往将其归因于代谢异常和血流动力学及其相互作用[2],目前研究发现,糖尿病肾病是由包括遗传和环境在内的多因素相互作用引起的一系列复杂的病理生理变化结果[3-4]。越来越多的临床试验和动物实验资料均表明糖尿病肾病往往存在炎症细胞浸润和细胞因子、炎症介质水平上升,为抗炎治疗在糖尿病肾病中的应用提供了理论依据和新的突破口[5-6]。

新一代高效型免疫抑制剂霉酚酸酯(MMF)目前已广泛应用于临床,MMF能有效地抑制B淋巴细胞和T淋巴细胞的分裂和增殖[7],并能抑制异种抗原所诱导的细胞毒性T细胞的形成,另外MMF可降低细胞核因(NF-κB)的活性,从而抑制多种炎症介质和细胞因子的释放,使炎症得以控制[8]。MMF在多种肾脏疾病研究方面取得了重大进展,例如IgA肾病、狼疮肾炎、肾间质纤维化、肾病综合征等[9-10]。本文就MMF治疗糖尿病肾病的研究进展作一综述。

**收稿日期:** 2016-03-14
**作者简介:** 杨 花,E-mail: 15515259275@163.com
**通信作者:** 王妍春,博士,副主任医师,E-mail: gz623@163.com

## 1 霉酚酸酯的特性与优点

MMF是霉酚酸(MPA)的2-乙基酯类衍生物,现通称吗替麦考酚酯(商品名:骁悉 CellCept)。在体内脱脂化后形成具有免疫抑制活性的代谢产物MPA,MPA通过抑制嘌呤核苷酸从头合成途径的关键限速酶—次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶(IMPDH),使鸟嘌呤核苷酸合成减少,因此能选择性抑制T、B淋巴细胞的分裂、增殖和功能[7]。MPA也可以降低淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞聚集在慢性炎症部位;另外降低NF-κB的活性,从而抑制多种炎症介质和炎症因子的释放,使炎症得以抑制[8]。而且与糖皮质激素、环磷酰胺等免疫抑制药物

相比，MMF对肾脏、肝脏等造成的毒副作用非常小。MMF的这些特性和优点使其广泛应用于临床。

## 2 糖尿病肾病的免疫抑制治疗

目前，糖尿病肾病的治疗强调一体化综合治疗的原则，概括起来有以下几个方面：严格控制血糖、血压、逆转胰岛素抵抗、减少蛋白尿、纠正脂质代谢紊乱、抑制肾素-血管紧张素系统、保护肾功能和积极防治并发症。虽然以上措施可以减少蛋白尿的增加、减缓肾功能减退和降低病死率，但尚没有有效的治疗措施能够预防糖尿病肾病的发生。发现新的治疗靶点和治疗措施干预糖尿病肾病的发病机制有重要的临床和现实意义。近年来，越来越多的国内外研究[11-14]表明炎症过程是糖尿病肾病发生发展的重要机制之一，抗炎治疗也成为目前糖尿病肾病治疗领域的热点。通过干预各种炎症介质和细胞因子治疗糖尿病肾病已成为医学领域的热点，尤其是新型免疫抑制剂MMF的应用受到越来越多的关注和重视。

MMF作为一种新型、高效的免疫抑制剂已广泛应用于肾移植领域，近年来，随着不断深入研究其药理作用，MMF正逐步被应用于非移植肾脏疾病。

## 3 霉酚酸酯治疗糖尿病肾病的研究进展

### 3.1 研究进展

申鹏霄等[15]将MMF灌胃入糖尿病肾病大鼠体内，结果发现MMF治疗组与糖尿病肾病模型组相比24 h尿蛋白水平、血糖、血肌酐、胱抑素C水平明显降低，表明MMF对糖尿病肾病有一定的治疗作用。Zhang等[16]研究也证实，MMF能减缓肾小球硬化、减轻肾脏肥大、减少系膜基质及基底膜厚度，改善大鼠糖尿病肾病的肾脏损害。王明生[17]的研究证明用苯那普利和MMF与单用苯那普利治疗糖尿病肾病患者相比平均动脉压、尿白蛋白排泄率、内生肌酐清除率、血清肌酐降低明显，尤其是尿白蛋白排泄率降低明显，证明了MMF的安全性和临床可行性。以上学者的研究结果均证明了MMF可以治疗糖尿病肾病。

### 3.2 霉酚酸酯对糖尿病肾病的保护机制

目前MMF治疗糖尿病肾病的具体机制尚不明确，但经过归纳国内外相关报道和研究结果，可以将MMF治疗糖尿病肾病的机制归纳为以下几点：(1)抑制T、B淋巴细胞的分裂和增殖[7]，减少淋巴细胞在肾脏的浸润，减轻肾脏局部的炎症反应；(2)抑制血管平滑肌单核细胞和系膜细胞增殖。系膜细胞是产生ECM的主 要细胞，因此系膜细胞被抑制后ECM沉积减少，从而可以减少肾小球硬化和间肾质纤维化的程度[18]；(3)减少成纤维细胞和单核巨噬细胞浸润。Zhang等[19]的研究显示，MMF可减少肾间质成纤维细胞的活化、单核巨噬细胞浸润和胶原沉积，延缓肾纤维化的进展；(4)减轻足细胞损伤。Zhang等[16]研究证实，MMF能通过减轻足细胞损伤，减轻肾小球硬化，减轻肾脏肥大、减少系膜基质及基底膜厚度，改善大鼠糖尿病肾病；(5)减少一氧化氮合成。MPA能使四氢生物蝶呤合成减少，进而使一氧化氮合酶及一氧化氮合成受抑，使活化的巨噬细胞合成一氧化氮和过氧化亚酸盐受抑，减轻由氧化应激引起的肾脏损害[20]；(6)降低NF-κB的活性，从而抑制炎症介质和细胞因子的释放，使炎症得以抑制[8]。

## 4 霉酚酸酯治疗其他类型肾病疾病的研究现状

Luo等[21]建立大鼠慢性移植肾病模型并随机分成三组，证明MMF组与安慰剂组和他克莫司组相比，可以改善移植肾的功能和结构，减少纤维化相关基因的表达，减慢肾间质纤维化进程，从而有效减缓慢性移植肾病的进展。Ginzler等[22]进行的随机对照试验纳入了140名重型狼疮性肾炎(LN)患者，分别给予MMF或静脉环磷酰胺(CTX)冲击治疗进行诱导缓解24周，结果显示MMF治疗组比CTX组有更高的缓解率，而且CTX组出现感染等不良反应的比率显著高于MMF组。刘丽红[23]将46名原发难治性肾病综合征患者随机分为两组，分别给予MMF或CTX治疗，结果显示MMF组的改善情况优于CTX组，而且CTX组出现胃部不适等不良反应的比率显著高于MMF组。

## 5 小结

综上所述，霉酚酸酯可能成为糖尿病肾脏疾病治疗中新的策略和靶点，在糖尿病肾病的临床治疗中有一定的应用前景，但其不良反应及剂量与时效的选择、治疗糖尿病肾病的具体机制仍有待进一步深入研究和探讨，以期为未来应用于临床提供可靠依据。

## 参考文献：

[1] Kaul K, Hodgkinson A, Tarr JM, et al. Is inflammation a common retinal-renal-nerve pathogenic Link in diabetes[J]. Curr Diabetes Rev, 2010, 6(5): 294-303.

[2] Martini S, Eichinger F, Nair V, et al. Defining human diabetic nephropathy on the molecular level: integration of transcriptomic profiles with biological knowledge[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2008, 9(4): 267-74.

[3] Juan F. Navarro-Gonzalez CM,de fuentes&javier Garcia-Perez MM. inflammatory molecules and pathways in the pathog-enesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011(7): 327-40.

[4] Bellush LL, Doublier S, Holland AN, et al. Protection against diabetes-induced nephropathy in growth hormone receptor/binding protein gene-disrupted mice[J]. Endocrinology, 2000, 141(1): 163-8.

[5] Wu J, Guan TJ, Zheng S, et al. Inhibition of inflammation by

pentosan polysulfate impedes the development and progression of severe diabetic nephropathy in aging C57B6 mice[J]. Lab Invest, 2011, 91(10): 1459-71.

[6] Navarro JF, Mora C, Maca M, et al. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(1): 53-61.

[7] Villarroel MC, Hidalgo M, Jimeno A. Mycophenolate mofetil: An update[J]. Drugs Today (Barc), 2009, 45(7): 521-32.

[8] Huang HD, Liu ZH, Zhu XJ, et al. Inhibition of mycophenolate acid on NF-KappaB act ivity in human endothelial cells [J]. Acta Pharmaeol Sin, 2002, 23(7): 649-53.

[9] Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy [J]. Kidney Int, 2010, 77(6): 543-9.

[10] F L, Y T, X P, et al. A prospective multicentre study of mycophenolate mofetil combined with prednisolone as induction therapy in 213 patients with active lupus nephritis[J]. Lupus, 2008, 17(7): 622-9.

[11] 刘 东, 伦立德, 郑晓勇. 炎症在2型糖尿病患者肾功能损害中的作用[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(2): 98-100.

[12] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, et al. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(6): 327-40.

[13] Lee FT, Cao Z, Long DM, et al. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8): 2139-51.

[14] Han SY, Kim CH, Kim HS, et al. Spironolactone prevents diabetic nephropathy through an anti-inflammatory mechanism in type 2 diabetic rats[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(5): 1362-72.

[15] 申鹏霄, 王建生, 赵瑛瑛. 霉酚酸酯对糖尿病肾病大鼠肾组织TLR4、IL-18表达的影响[J]. 郑州大学学报:医学版, 2014, 49(6): 808-11.

[16] Zhang Y, Chen B, Hou XH, et al. Effects of mycophenolate mofetil, valsartan and their combined therapy on preventing podocyte loss in early stage of diabetic nephropathy in rats[J]. Chin Med J, 2007, 120(11): 988-95.

[17] 王明生. 苯那普利联合霉酚酸酯治疗早期糖尿病肾病的疗效观察[J]. 湖南师范大学学报: 医学版, 2006, 3(2): 46-8.

[18] 余堂宏, 贾汝汉, 丁国华, 等. 霉酚酸酯对2型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(10): 1119-22.

[19] Zhang C, Zhu Z, Wang G, et al. E f fects of mycoph enolate mofetil on renal interst itial f ibros is after unilateral u-reteral obst ru ct ion in rats[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2003, 23(3): 269-70.

[20] Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil [J]. Lupus, 2005, 14(Suppl 1): s2-8.

[21] Luo L, Sun Z, Wu W, et al. Mycophenolate mofetil and FK506 have different effects on kidney allograft fibrosis in rats that underwent chronic allograft nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2012, 13(6): 53-5.

[22] Ginzler EM, Dooley M, Aranow C, et al. Mycophenolatemofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis [J]. N Engl J Med, 2005, 353(4): 2219-28.

[23] 刘丽红. 霉酚酸酯治疗原发难治性肾病综合征的临床效果[J]. 中国当代医药, 2014, 21(21): 97-8, 101.